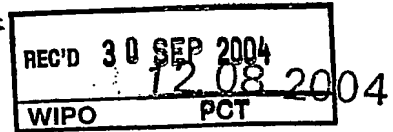


10/566588

PCT/JP2004/011462

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 8月12日

出願番号
Application Number: 特願2003-292135
[ST. 10/C]: [JP2003-292135]

出願人
Applicant(s): 日本臓器製薬株式会社

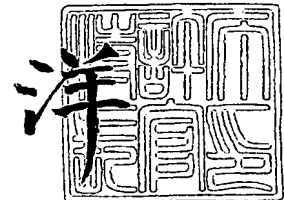
PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

2004年 9月16日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



出証番号 出証特2004-3083683

【書類名】 特許願
【整理番号】 PC-328
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/7016
A61K 31/198
A61P 1/16

【発明者】
【住所又は居所】 大阪市平野区平野本町 1 丁目 1 5 番 2 9 号 日本臓器製薬株式会
社 平野工場内
【氏名】 吉川 太郎

【発明者】
【住所又は居所】 大阪市平野区平野本町 1 丁目 1 5 番 2 9 号 日本臓器製薬株式会
社 平野工場内
【氏名】 花岡 敏

【特許出願人】
【識別番号】 000231796
【住所又は居所】 大阪府中央区平野町 2 丁目 1 番 2 号
【氏名又は名称】 日本臓器製薬株式会社

【代理人】
【識別番号】 100125427
【弁理士】
【氏名又は名称】 藤井 郁郎

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 211123
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 0300972

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

グリチルリチン 8 乃至 1 6 m g / m L、システイン塩酸塩 4 乃至 8 m g / m L 及びアミノ酢酸 8 0 乃至 1 6 0 m g / m L を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 2】

亜硫酸塩類を含有しない請求項 1 記載の医薬組成物。

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】明細書

【発明の名称】グリチルリチン高濃度製剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、肝臓疾患用剤、アレルギー用薬等として有用なグリチルリチン、システイン塩酸塩及びアミノ酢酸を有効成分とし、それらを高濃度で含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

従来より、グリチルリチン類は抗コルチゾン作用、脱コレステロール作用、抗アレルギー作用、抗炎症作用、解毒作用、胃潰瘍修復作用等各種の薬理作用を有することが知られており、またその安全性が確認されていることから、これらを有効成分として含有するグリチルリチン製剤は、各種疾患の治療薬として広く用いられている。そして近年では、慢性肝疾患に対するグリチルリチンの静脈注射による大量投与の有用性が報告されたことにより、グリチルリチン製剤の注射剤としての使用が見直されている。

【0003】

一般に、肝疾患治療用の医薬品は、比較的長期にわたって薬剤を連続投与することが多い。現在市販されているグリチルリチン・グリシン・システイン配合剤（商品名：強力ネオミノファーゲンシー）は、グリチルリチン酸モノアンモニウム 2.65 mg/mL（グリチルリチンとして 2 mg/mL）、システイン塩酸塩 1 mg/mL、アミノ酢酸 20 mg/mL の配合比による注射剤であり、年齢、症状により適宜増減するが、慢性肝疾患に対しては 1 日 1 回 40 乃至 60 mL（100 mL まで増量可能）を静脈内に注射または点滴静注するものである。このような大量投与は、投与時に患者に苦痛を与えるばかりでなく、連日の長時間にわたる投与は注射部位の組織に肥厚を生じさせるという問題も生じる。また、本製剤の配合成分であるグリチルリチンは沈殿を生じたり、またシステイン塩酸塩は分解し易く不安定であるので（特許文献 1 参照）、既存の注射用製剤においては安定化剤として亜硫酸塩が添加（0.8 mg/mL）されていた（非特許文献 1 参照）。しかし亜硫酸塩類は、喘息発作の誘引物質であるとの報告があり、またアレルギーを引き起こす食品添加物として報告されていることから、これを高濃度で含む製剤は安全性に問題がある。

【0004】

【特許文献 1】特開 2002-65808、第 2 頁、0004 段落

【非特許文献 1】「強力ネオミノファーゲンシー」医薬品添付文書（株式会社ミノファーゲン製薬作成）

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

上述のように、グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤の投与に関して、静脈注射等による大量投与時の疼痛及び注射部位の組織肥厚などの患者への負担を少しでも軽減することが望まれており、本発明者らは少量投与で薬効が期待でき、且つ安定性・安全性に優れた高濃度製剤について鋭意研究を行ってきた。

【0006】

本発明における課題は、既存品より有効成分を高濃度で配合したグリチルリチン・グリシン・システイン配合剤を提供することである。単に既存品の配合成分を高濃度にしただけでは、有効成分の分解や沈殿等が生じてしまい、十分な安定性が得られなかったが、本発明は有効成分を高濃度で含有し、且つ安定性・安全性に優れたグリチルリチン・グリシン・システイン配合剤を提供するを可能にした。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者は、上記課題を解決するために鋭意研究を行った結果、既存製品において安定化剤として使用していた亜硫酸ナトリウムを添加しないことで、有効成分を高濃度に配合した場合の安定性が改善され、既存製剤より有効成分を高濃度で含有し、且つ安定性・安全

性に優れたグリチルリチン・グリシン・システイン配合剤が得られることを見出し本発明を完成するに至った。

【発明の効果】

【0008】

本発明医薬組成物は、既存品で安定化剤として使用していた亜硫酸塩を添加しないものであり、これによって高濃度で配合したグリチルリチンの沈殿も生じず、またシステイン塩酸塩含量の減少も低く、明らかに安定性が向上した。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

本発明は、グリチルリチン又はその薬理学上許容される塩を有効成分とするグリチルリチン製剤において、上記成分の他にシステイン塩酸塩及びアミノ酢酸を含有し、亜硫酸塩類を含有しないことを特徴とするグリチルリチン高濃度製剤、具体的にはグリチルリチン等の有効成分を高濃度で含有するグリチルリチン・グリシン・システイン配合剤に関する。

【0010】

本発明医薬組成物の有効成分であるグリチルリチンは、甘草から抽出することにより得ることができ、また市販されているものを使用してもよい。グリチルリチンはグリチルリチン酸とも呼ばれており、本発明ではグリチルリチンの薬理学上許容される塩を包含する。薬学上許容される塩としては、酸または塩基との塩、例えば、グリチルリチン酸モノアンモニウム等のアンモニウム塩や、グリチルリチン酸二ナトリウム、グリチルリチン酸三ナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム等のアルカリ金属塩などを挙げることができる。

【0011】

本発明医薬組成物の望ましい配合量は、グリチルリチン 8 乃至 16 mg/mL、システイン塩酸塩 4 乃至 8 mg/mL 及びアミノ酢酸 80 乃至 160 mg/mL とする。また、本発明医薬組成物は、適当な医薬用の担体若しくは希釈剤と組み合わせて医薬とすることができ、通常の如何なる方法によっても製剤化できる。例えば、注射剤としては水性溶剤又は非水性溶剤、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、リンゲル液、植物油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸エステル、プロピレングリコール等の溶液若しくは懸濁液とすることができる。処方にあたっては、本発明医薬組成物の配合成分をその薬学的に許容しうる塩の形で用いてもよく、又、他の医薬活性成分との配合剤としてもよい。

【実施例】

【0012】

亜硫酸ナトリウム添加による影響

グリチルリチン酸モノアンモニウム 16 mg/mL (グリチルリチンとして)、システイン塩酸塩 8 mg/mL、アミノ酢酸 160 mg/mL の配合比になるように溶存酸素の少ない水に溶かし、水酸化ナトリウムで pH 7.2~7.5 の値に調整した。さらに、安定化剤として亜硫酸ナトリウムを各々 0、2.4、4.0 mg/mL 添加した後、窒素で溶存酸素を除去し、濾過滅菌後、アンプルに窒素充填した。これらのアンプルを 25℃ 4 年間保存しグリチルリチン酸モノアンモニウムの沈殿の状況を観察し、また、40℃ 4 ヶ月間及び 60℃ 14 日間保存しシステイン塩酸塩の定量を行った。本発明医薬組成物の亜硫酸ナトリウム添加量の差による安定性を測定した結果の一例を表 1 に示す。

【0013】

【表1】

		亜硫酸ナトリウム添加量 (mg/mL)		
		0	2.4	4.0
製造時pH		7.22	7.49	7.29
グリチルリチン 沈澱の有無	25°C4年後	-	+	+
システイン塩酸塩 含量(%)	未滅菌時	97.3	101.6	98.9
	滅菌後	94.4	95.2	91.1
	60°C	3日後	89.7	87.8
		7日後	81.2	71.3
		14日後	77.8	66.5
	40°C	2ヶ月後	89.4	86.0
		4ヶ月後	83.6	77.7

【産業上の利用の可能性】

【0014】

本発明グリチルリチン濃縮製剤は、従来製剤より有効成分含量が高濃度で、且つ安定性・安全性に優れており、医薬品としてその有用性は非常に高い。

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】要約書

【要約】

【課題】 有効成分を高濃度で含有し、且つ安定性・安全性に優れたグリチルリチン・グリシン・システイン配合剤を提供する。

【解決手段】 既存製品において安定化剤として使用していた亜硫酸ナトリウムを添加しないことで、有効成分を高濃度に配合した場合の安定性が改善された。本発明グリチルリチン濃縮製剤は、グリチルリチン 8 乃至 16 mg/mL、システイン塩酸塩 4 乃至 8 mg/mL 及びアミノ酢酸 80 乃至 160 mg/mL を有効成分として含有し、且つ亜硫酸塩類を含有しない医薬組成物である。

BEST AVAILABLE COPY

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-292135
受付番号	50301336567
書類名	特許願
担当官	田丸 三喜男 9079
作成日	平成15年 8月13日

<認定情報・付加情報>

【提出日】

平成15年 8月12日

BEST AVAILABLE COPY

特願 2 0 0 3 - 2 9 2 1 3 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 2 3 1 7 9 6]

1. 変更年月日
[変更理由]
住 所
氏 名

1 9 9 0 年 9 月 1 2 日
新規登録
大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 1 番 2 号
日本臓器製薬株式会社

BEST AVAILABLE COPY